FACULTE MIXTE DE MEDECINE & DE PHARMACIE

DE LYON

Année 1962. N°171

Contribution à l'étude d'un test d'élimination urinaire de l'acide folique chez les cancéreux

T H E S E

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de LYON

et soutenue publiquement le 29 Octobre 1962

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

MEYER Solange

née le 27 Novembre 1936

à NANCY (Meurthe et Moselle)

FACULTE MIXTE DE MEDECINE & DE PHARMACIE

DE LYON

Année 1962. N°171

Contribution à l'étude d'un test d'élimination urinaire de l'acide folique chez les cancéreux

T H E S E

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de LYON

et soutenue publiquement le 29 Octobre 1962

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

MEYER Solange

née le 27 Novembre 1936

à NANCY (Meurthe et Moselle)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

R. ERIC
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON
-=-=-=-=-=-=-=-=-

P E R S O N N E L D E L A F A C U L T E

M.J.LEPINE : Doyen Honoraire
membre de l'Institut

M.H. HERMANN : Doyen
Correspondant de l' Institut.

MM. M. LEVRAT, Assesseur
L. REVOL, Assesseur

PROFESSEURS HONORAIRES

MM.COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTI
GABRIEL, SANTY .

PROFESSEURS

MM. HERMANN	Physiologie
CIBERT	Clinique urologique
PONTHUS(détaché à Beyrouth)	Physique biologique
DECHAUME	Clinique Neuro-psychiatrique et hygiène mentale
ROCHET	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoi
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale B.
PAUPER-RAVAULT	Clinique médicale B.
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique médicale C
ENSELME	Chimie biologique et médicale
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
GUILLEMINET	Clinique de chirurgie orthopédique et de chirurg infantile
REVOL	Pharmacie galénique et matière médicale
POLLOSSON	Clinique gynécologique
PIGEAUD	Clinique obstétricale
BOURRET	Medecine du travail
LEVRAT	Clinique médicale A
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
DUCLOS	Clinique stomatologique
BERNHEIM	Clinique médicale infantile et hygiène du premie âge
JOURDAN	Biologie médicale et pharmacodynamie
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale C
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie et d'Audio-Phonologi
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie & allergologie
BRUN	Clinique de pneumo-phtisiologie
CREYSSEL	Clinique traumatologique des membres

.../...

.../...

MM.	DARGENT	Cancérologie
	GUICHARD	Anatomie pathologique
	GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale
	VACHON	Pathologie médicale
	GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
	KEHL	Histologie et embryologie
	PAPILLON	Radiologie
	JEUNE	Clinique des maladies infectieuses
	GONIN	Hydrologie thérapeutique,climatologie & écologie sociale
	MONNET	Bactériologie
	BANSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales
	CHATONNET	Physiologie
	GUINET	Clinique endocrinologique

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM.	BERGER	Physique nucléaire appliquée a la médecine
	DORCHE	Technologie pharmaceutique
	CIER J.François	Physiologie
	BERTOYE	Bactériologie
	TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique
	FREIDEL	Clinique stomatologique

PROFESSEURS SANS CHAIRE

	ROMAN	Parasitologie
	CIER André	Pharmacie chimique & pharmacologie
	PERROT	Chimie organique et toxicologie

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

Médecine

FEROLDI	Anatomie pathologique
CREYSSEL Roger	Chimie biologique et médicale
DUROUX Emile	Anatomie
BRETTE René	Thérapeutique
DUMONT Louis	Histologie
THIVOLET Jean	Hygiène
GARIN Jean-Paul	Parasitologie
MORET Robert	Physique
BOUCHET Alain	Anatomie
TOMMASI Michel	Anatomie pathologique
RIFFAT Georges	Hygiène
JOUVET Michel	Pathologie expérimentale
FAVRE-GILLY Jean	Hématologie

Pharmacie

ODDOUX Lucien	Botanique et cryptogamie
MALLEIN René	Chimie analytique
GRAS Jean	Chimie biologique
PEYRIN Jean-Olivier	Physique

.../...

AGREGES EN EXERCICE

MM.	PONT Maurice	Médecine générale
	VIGNON Georges	Médecine générale
	REVOL Louis	Médecine générale
	PLAUCHU Marcel	Médecine générale
	TRAEGER Jules	Médecine générale
	MARION Pierre	Chirurgie générale
	MICHAUD Pierre	Chirurgie générale
	JAUBERT-de-BEAUJEU Michel	Chirurgie générale
	SAUTOT Jean	Chirurgie générale
	GUILLEMIN Georges	Chirurgie générale
	BURTHIAULT René	Obstétrique
	GIGNOUX Marcel	Oto-Rhino-Laryngologie
	FRANCOIS René	Pédiatrie
	DEVIC Michel	Médecine générale
	DESPIERRES CHARLES	Médecine générale
	DE MOURGUES Georges	Chirurgie générale
	FRANCILLON Jacques	Chirurgie générale
	SAUBIER Eugène	Chirurgie générale
	COLOMB Daniel	Dermatologie
	COLIN Marcel	Médecine générale
	TOLOT François	Médecine du travail
	GUYOTAT Jean	Neuro-Psychiatrie
	SCHOTT Bernard	Neuro-Psychiatrie
	DUMONT Martial	Obstétrique
	BONAMOUR Georges	Ophtalmologie
	DURAND Louis	Urologie
	GARDE Alexandre	Médecine générale
	PERRIN André	Médecine générale
	LARBRE François	Medecine générale
	MORNEX René	Medecine générale
	NORMAND Jean	Médecine générale
	MARET Gilbert	Chirurgie générale
	DESCOTES Jacques	Chirurgie générale
	CHASSARD Jean-Louis	Electro-radiologie
	ALLEGRE Georges	Neuro-chirurgie
	HUGONNIER René	Ophtalmologie
	FAYSSE Robert	Orthopédie
	GAILLARD Jean	Oto-Rhino-Laryngologie
	KALB Jean-Claude	Pneumo-Phtisiologie

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Monsieur le Professeur DARGENT

Monsieur le Professeur CROIZAT

Monsieur le Professeur BERTOYE

Monsieur le Professeur Agrégé DESPIERRES .

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550013_0029

A LA MEMOIRE DE MON GRAND PERE

A MON PERE

A MA MERE

en témoignage de ma reconnaissance
et de mon affection.

A MON MARI

dont la collaboration m'a permis de
mener à bien ce travail.

A MES TANTES, A MON ONCLE

en témoignage de ma gratitude pour
leur constante gentillesse tout au
long de mes études.

A MA SOEUR

A MON FRERE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur M. DARGENT

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence du jury de notre thèse.
Nous le remercions pour l'encourageant accueil qu'il nous a réservé, pour l'intérêt qu'il a bien voulu porter à ce travail, pour les conseils judicieux qu'il nous a donnés.
Qu'il veuille bien trouver ici l'assurance de notre profond respect et le témoignage de notre reconnaissance.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

Monsieur le Professeur P.CROIZAT

Nous le remercions de l'accueil bienveillant que nous avons trouvé auprès de lui.
Il a bien voulu nous faire l'honneur d'être notre juge.
Qu'il nous permette de l'assurer de notre respectueuse déférence.

Monsieur le Professeur BERTOYE

Il nous a fait l'honneur d'accepter de juger notre travail.
Nous le prions de bien vouloir trouver ici l'expression de notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur agrégé C. DESPIERRES

Il nous a fait l'honneur de s'intéresser à notre travail et d'accepter d'être de nos juges.
Il nous a toujours accueillie dans son service avec la plus grande gentillesse.
Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre gratitude .

A MADAME R. KARLIN

Chef de service à l'Institut Pasteur de Lyon

Nous la remercions très vivement d'avoir bien voulu nous proposer ce travail dont le sujet lui est cher et de nous avoir apporté une aide précieuse dans sa réalisation.
Qu'elle trouve ici l'expression de notre sincère attachement.

AU DOCTEUR E. POMMATAU

Chef du service de médecine au Centre Léon Bérard.

Il nous a toujours accueillie avec beaucoup de gentillesse et nous a prodigué ses conseils.
Que ce soit pour nous l'occasion de lui exprimer nos remerciements.

AU DOCTEUR S. POULAIN

Assistante du laboratoire de biologie médicale du Centre Léon Bérard.

Nous l'avons toujours trouvée prête à nous apporter son aide.
Nous tenons à lui exprimer ici toute notre reconnaissance.

AU PERSONNEL DU CENTRE LEON BERARD

qui nous a aidé dans notre travail,
avec nos remerciements.

A MADEMOISELLE J. MARMORAT

Nous la remercions de l'aide technique qu'elle nous a si aimablement apportée.
Qu'elle soit assurée de notre amitié.

C H A P I T R E I

I N T R O D U C T I O N

De nombreuses études faites récemment sur l'élimination de l'acide folique ont permis de mettre en évidence une carence en cette vitamine pendant la gestation et dans différentes affections telles que troubles de l'absorption intestinale et anémies (4.8.9.10.13.25.26.27)

Au cours d'un travail sur huit malades atteints d'anémie hypochrome, R.H.Girdwood (26) a été frappé par le fait que l'excrétion urinaire d'acide folique, après administration d'une surcharge, était très diminuée chez quatre d'entre eux qui présentaient tous une tumeur maligne. A la même époque, M.E.Swendseid (55) rapporta que le taux d'excrétion urinaire de l'acide folique était abaissé dans les leucémies En 1956, E.Haener, H.Ludes,et R.Lozano (32) ont étudié les leucémies et la maladie de Hodgkin de ce point de vue. En 1958, R.Karlin (39) à Lyon reprit cette étude,ainsi que, en 1959, C.Bachi, G.C.Coscia et M.Rossi(3)

(39)
A la suite d'une communication de R.Karlin, il nous a paru intéressant d'apporter à ces travaux un complément qui, bien qu'insuffisant, pourrait être une étape dans l'établissement d'un test de diagnostic et de pronostic des tumeurs malignes ou du moins de certaines d'entre elles .

En effet, d'un point de vue théorique, il semble que les processus cancéreux devraient entrainer une carence en acide folique (ou acide pteroylglutamique).

On sait que l'une des caractéristiques de la cellule cancéreuse est l'élévation de son rapport nucléo-plasmatique N/P. Or, il semble que l'acide folique soit, avec la vitamine B 12, un des facteurs essentiels de la synthèse des acides nucléiques (14). En effet, l'un des rôles essentiels de l'acide folique est d'intervenir dans la synthèse des bases puriques et des bases pyrimidiques.

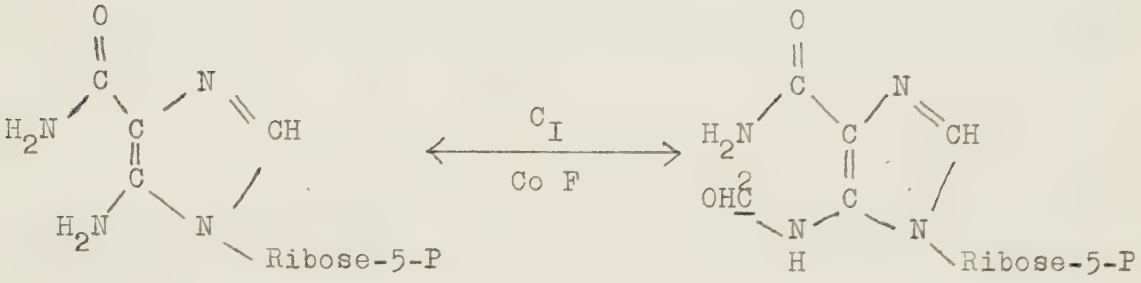
Dans la biosynthèse des purines, l'acide folique, ou plutôt un de ses composés qui pourrait être l'acide tétrahydroptéroylglutamique (22.28), intervient dans les réactions de formylation qui, d'une part, conduisent à l'introduction du carbone 8 dans l'anneau purique, et, d'autre part constituent l'étape préalable à la fermeture de l'anneau purique par l'introduction du carbone 2 .

Première réaction de formylation

(Co F = composé de l'acide folique)

glycinamide ribotide — formylglycinamide ribotide

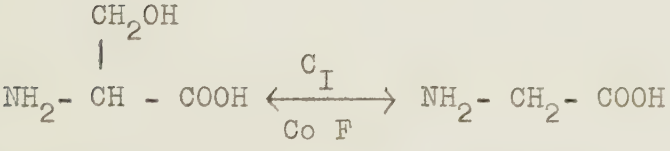
Deuxième réaction de formylation



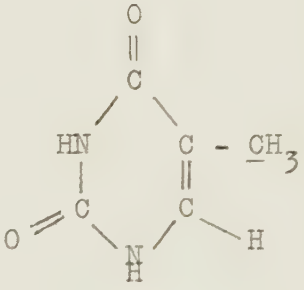
5- Aminoimidazole - 4- Carboxamide ribotide

5- Formaminoimidazole 4- Carboxamide ribotide

En ce qui concerne les bases pyrimidiques, en particulier la thymine, un composé de l'acide folique intervient dans sa réaction de méthylation, en tant que transporteur d'un radical méthyle provenant de la glycine ou de la sérine (21.62)



Sérine — Glycine



Thymine

Nous pouvons noter ici qu'un antagoniste de l'acide folique, tel que l'aminoptérine, empêche la formation de la thymine, inhibant donc la synthèse des acides nucléiques.

On voit ainsi que l'acide folique, par l'intermédiaire de ses métabolites, est indispensable à la biosynthèse des acides nucléiques.

Les anti-foliques du groupe de l'aminoptérine, interférant avec la formation des dérivés "fonctionnels" de l'acide folique, inhibent donc cette biosynthèse.

Le rôle des dérivés de l'acide folique peut suggérer l'hypothèse que la cellule cancéreuse doit accaparer toutes les réserves en acide folique de l'organisme. On a d'ailleurs noté que le tissu cancéreux contient plus d'acide folique que le tissu sain correspondant (58)

Une carence en acide folique devrait donc pouvoir être mise en évidence chez les malades atteints d'affections malignes.
Il faut cependant noter que certains auteurs (31) se sont demandé si l'abaissement du taux d'élimination urinaire de l'acide folique chez les cancéreux, après administration d'une surcharge, n'était pas dû à un trouble du métabolisme de l'acide folique chez ces malades.

Notre travail est fondé sur l'étude de 89 observations dont:

- 50 observations recueillies au centre Léon Bérard - Directeur le Professeur M. DARGENT - dans le service de médecine du Docteur Pommatau.

- 35 observations recueillies dans le service du Professeur Agrégé C. DESPIERRES, à l'hôpital du Perron

- 4 observations recueillies dans le service du Professeur P. CROIZAT, pavillon H bis de l'hôpital Edouard Herriot.

Les recherches biologiques ont été effectuées par Madame R. Karlin, à l'Institut Pasteur de Lyon .

C H A P I T R E II

M E T H O D E D ' E T U D E

- PRINCIPE

Nous avons fondé notre étude sur le fait qu'une surcharge d' acide folique, administrée par voie orale ou parentérale, est éliminé en grande partie sous cette même forme dans les urines (63)

Depuis 1951, un grand nombre d'auteurs ont utilisé différentes méthodes pour mettre en évidence une carence en acide folique après administration d'une surcharge : dosage du taux d'élimination urinai de l'acide folique après administration parentérale d'une surcharge (26.55), dosage de l'élévation du taux d'acide folique dans le sérum après une dose administrée par voie orale (11), dosage de l'élimination du sang de l'acide folique injecté par voie intraveineuse (8).

Madame R.Karlin nous a conseillé d'utiliser de préférence la voie orale : en effet par la voie orale, les causes d'erreur, lors de l'administration, lui ont paru moins nombreuses et de moindre importance que par les autres voies.

Le taux d'élimination de la surcharge a été déterminé dans les urines.

L'acide folique étant administré par voie orale et son élimination se faisant par voie urinaire, nous n'avons pas effectué le test chez des malades présentant des troubles digestifs ou des troubles de l'élimination rénale (sauf dans un cas).

Nous avons considéré que nous étions en droit de ne pas tenir compte du régime alimentaire des malades soumis au test, car les variations de l'apport en acide folique, dans un régime normal, sont négligeables et ne peuvent modifier d'une façon significative le taux d'excrétion urinaire de la surcharge administrée .(36)

Etude de la surcharge donnée aux malades testés

On peut voir sur nos tableaux que les surcharges données aux malades ont été de 5 ou 10 mg d'acide folique . En fait, nous avons

au début de notre étude, administré par voie orale 10 mg d'acide folique. Mais il nous a semblé par la suite, que pour doser une carence en acide folique, cette surcharge de 10 mg pouvait être trop importante si l'on considère que les besoins quotidiens en acide folique sont de 5 microgrammes (41). Nous avons alors adopté la dose de 5 mg d'acide folique comme surcharge. Il est bien entendu que jusqu'à présent, nous n'avons aucune certitude en ce qui concerne cette question puisque R H Girdwood obtient, en administrant 5 mg, des résultats semblables à ceux de E.Haener, H.Ludes et R.Lozano, qui administrent 100 mg. D'autre part, R.Steinkamp obtient des résultats sensiblement analogues à ceux des deux auteurs précités après administration successivement de 5,10 ou 16 mg.

Nous n'avons malheureusement pas eu la possibilité de multiplier les tests, à cause des difficultés techniques de dosage qu'ils impliquent, ce qui nous aurait peut-être permis de déterminer la surcharge optima; quoiqu'il en soit, les deux observations (28 et 60) que nous présentons, avec une surcharge de 10 mg, puis une surcharge de 5 mg ne montrent pas de résultat différent dans les deux cas, quant à la positivité ou la négativité du test. De plus, R.H. Girdwood affirme (26) que lors d'un deuxième test à intervalle rapproché, on obtient une excrétion supérieure " sûrement parce que la première surcharge à partiellement corrigé la carence en acide folique des tissus " . Ce point de vue semble d'ailleurs parfaitement logique cependant nos observations 28,29 et 60 ne le confirment pas, encore que l'intervalle de temps qui sépare les deux tests intervienne sans doute . Par ailleurs un souci clinique nous a fait hésiter devant la multiplication des tests l'acide folique étant un facteur de croissance de la cellule cancéreuse. Au point où en est cette question, à notre connaissance, il nous parait bien difficile de déterminer les surcharges optimales .

- MODE OPERATOIRE

Notre mode opératoire était le suivant : le matin, le malade , à jeun, qui avait auparavant vidé sa vessie, recevait la dose test d' acide folique, soit 5 mg dans certaines de nos expérimentations, 10 mg dans les autres. Les ampoules d'acide folique,dosées à 5 mg, étaient spécialement préparées à l'Institut Pasteur . Ces ampoules étaient vidées soigneusement dans un verre, rinçées trois ou quatre fois en recueillant l'eau de rinçage dans le verre , de sorte que la malade absorbe réellement la totalité du contenu de l'ampoule . On recueillait ensuite sous toluène (pour empêcher la souillure des urines et le développement microbien) les urines de vingt-quatre heures . En effet, si dans les six premières heures qui suivent l'administration de la surcharge sont excrétés les 90 % de la dose totale éliminée, c'est seulement après vingt-quatre heures que l'excrétion urinaire d'acide folique revient à sa valeur de base - soit 4 microgrammes pour des sujets recevant un régime normal (36). La diurèse de vingt-quatre heures était notée; puis on prélevait un échantillon d'urine de cent centimètres cube environ .

Il est très important que les urines de vingt-quatre heures soient bien recueillies en totalité, ce qui est souvent difficile à obtenir des malades ; une diurèse de vingt-quatre heures trop faible rend suspect le résultat du test (observation 22)

- METHODE MICROBIOLOGIQUE DU DOSAGE.

L'échantillon d'urine prélevé etait immédiatement transporté au Laboratoire . Il y était amené à un pH légèrement supérieur à 7 (7,6 - 7,8), indispensable à la conservation de l'acide folique, et congelé jusqu'au moment du dosage . Ce dosage était effectué par une méthode microbiologique qui utilisait le streptococcus foecalis ATCC 8043 comme micro-organisme test, sur milieu de Teply-Elvehjem (57) modifié (38). On ajoutait au milieu une quantité déterminée d'une dilution d'urines du malade . La teneur en acide folique de l'échantillon étudié était mesurée en comparant la croissance du streptococcus foecalis dans le milieu additionné d'urine et dans une gamme étalon contenant le milieu et des quantités connues d'acide folique , la croissance du streptococcus foecalis étant proportionnelle à la quantité d'acide folique présent . Ces mesures étaient réalisées en même temps, dans des conditions identiques . Pour chaque échantillon, il était fait trois dosages avec des dilutions différentes ; les résultats devaient être sensiblement voisins . Le chiffre retenu était la moyenne de ces trois résultats .

- INCIDENCE POSSIBLE DE CERTAINES THERAPEUTIQUES .

-Vitamine C .

L'addition d'acide ascorbique à une dose d'acide folique, in vivo, stimule la transformation de l'acide folique en acide folinique (ou facteur citrovorum), et entraine une excrétion urinaire élevée de ce métabolite aux dépens de celle de l'acide folique (6). Les résultats du test d'élimination urinaire de l'acide folique peuvent donc être faussés : aussi toute thérapeutique par la vitamine C avait été interrompue, au moins 48 heures avant le test .

Extraits de foie

En raison de la teneur élevée du foie en acide folique, nous n'avons pas effectué le test chez des malades qui recevaient ou qui avaient récemment reçu des extraits de foie .

-Antibiotiques

Il semble, si l'on se fonde sur les mesures d'inhibition, que la streptomycine à la dilution où se fait le dosage, n'influe pas sur la croissance du microorganisme test, contrairement à la pénicilline . Aussi, lorsque nous avons effectué le test chez des malades sous pénicillinothérapie, il a fallu ajouter au milieu de la pénicillinase, ou considérer le test comme suspect.(observations 17 et 18) . En principe, nous avons le plus possible évité de soumettre au test des malades traités par les antibiotiques : le traitement devait être interrompu avant le test .

-En ce qui concerne les thérapeutiques plus spécifiques du cancer,que pouvaient recevoir les malades que nous avons soumis au test, nous étudions leur incidence possible sur le résultat du test dans le chapitre IV (deuxième partie)

-RESULTATS

Les résultats sont exprimés en pourcentage de la dose administrée . Nous fondant sur les résultats que la majorité des auteurs ont obtenu sur des sujets sains (R.H.Girdwood, 1953. E.Haener, H.Ludes et R. Lozano ,1956, C.Bachi, G.C.Coscia et M.Rossi, 1959 - R.Karlin, à paraître) , nous avons considéré qu'un taux d'excrétion urinaire d' acide folique inférieur à 30% de la dose administrée traduisait une carence en acide folique chez l'individu testé . Plus le pourcentage d'acide folique excrété est bas, plus la déficience est sévère (55). Nous appellerons donc test positif (test +) un pourcentage d'élimination inférieur à 30% et test négatif (test -) un pourcentage d' élimination supérieur à 30% .

C H A P I T R E III

P R E S E N T A T I O N D E S D O C U M E N T S

Les observations ont été classées selon trois grandes rubriques.
Le tableau I groupe les observations des malades qui ont été suspects de tumeur maligne mais pour lesquels cette hypothèse a été infirmée ou n'a pu être confirmée.
Ce tableau est divisé en trois parties :
- la première partie comporte les observations des malades pour lesquels l'hypothèse d'un néoplasme a été infirmée.
- la deuxième partie groupe les observations des malades pour lesquels les conditions du test le rendent douteux .
- la troisième partie groupe les observations des malades pour lesquels un diagnostic définitif n'a encore pu être porté .

Le tableau II groupe les malades qui, atteints d'affections malignes, ne présentaient au moment du test aucun processus évolutif.
Dans un seul cas le résultat du test est douteux en raison de l'état clinique de la malade au moment du test.

Le tableau III groupe les malades présentant des tumeurs malignes en évolution au moment du test.
- A l'intérieur de la première partie de ce tableau, nous avons classé les malades selon la diffusion de la tumeur au moment du test:
+ évolution strictement locale : Diffusion locale
++ atteinte des organes de voisinage et des ganglions satellites :

Diffusion régionale

+++ une métastase à distance
++++ nombreuses métastases à distance } Diffusion générale

-La deuxième partie de ce tableau groupe les observations des malades présentant des tumeurs malignes en évolution au moment du test, mais pour lesquels l'élimination urinaire d'acide folique est certainement perturbée par un élément clinique ou thérapeutique que nous étudierons dans la première partie du chapitre IV .

Abréviations employées dans les tableaux :

C.L.B. : Centre Léon Bérard (Service du Docteur Pommatau)

H.J.C. : Hôpital Jules Courmont (Service du Professeur Agrégé DESPIERRES)

H Bis : Pavillon H bis de l'Hôpital Edouard Herriot (Service du Professeur CROIZAT)

F : Féminin

M : Masculin

T : Tumeur

S : Surcharge

E : Elimination urinaire en pourcentage de la dose administrée

D : Droit

G : Gauche

M.S. : Membre supérieur

M.I : Membre inférieur

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

T A B L E A U I

	Sexe	Diagnostic	Arguments du diagnostic	T e s t
1 FOR., 42ans C.L.B.	F	Mastopathie	Sein mastosique sans noyau suspect	Le 28.3.62 S = 5 mg E= 32,2 % test -
2 MAN., 54ans C.L.B.	F	Cancérophobie		Le I7.4.62 S = 5 mg E = 55,6 % Test -
3 TOR., 47ans C.L.B.	M	Angiome congénital de la lèvre inférieure	Histologie : Angiome bénin	Le I7.4.62 S = 5 mg E = 39,2 % Test -
4 HUC., 42ans C.L.B.	M	T. cervicale apparue il y a 7 ans	Histologie : kyste amygdaloïde	Le I7.4.62 S = 5 mg E = 42,8 % Test -
5 TER., 5Ians H.J.C.	M	Rectorragies de sang rouge	Rectoscopie, lavement baryté, radiographies gastriques:rien d'anormal	Le 28.2.62 S = IO mg E = 40,3 % Test -
6 SIR., 59ans H.J.C.	M	Lésions pulmonaires bacillaires non évolutives	Radiographie pulmonaire : aucune lésion évolutive	Le 20.3.62 S = IO mg E = 44,7 % Test -
7 GRA., 47ans H.J.C.	M	Miliaire pulmonaire	Bronchoscopie: normale	Le 7.2.62 S = IO mg E = 39,6 % Test -

	Sexe	Diagnostic	Arguments du diagnostic	T e s t
8 GOR., 63ans H.J.C	M	Tuberculose pulmonaire évolutive	Régression des images radiologiques sous traitement anti bacillaire	Le 27.4.62 S = IO mg E = 50,8 % Test -
9 DEL., 53ans H.J.C	M	Pneumopathie aigue avec image radiologique anormale	Bronchoscopie: normale	Le 20.4.62 S = IO mg E = 44,5 % Test -
IO ROY., 5Ians H.J.C	M	Pneumopathie	Bronchoscopie: normale régression des images radiologiques sous traitement antibiotique et cortisonique	Le 20.4.62 S = IO mg E = 44,2 % Test -
II PEL., 59ans H.J.C.	M	Tuberculose pulmonaire	Radiologie: caverne tuberculeuse	Le 20.4.62 S = IO mg E = 42,8 % Test -
I2 SEY., 5Ians H.J.C.	M	Hémoptysie	Bronchoscopie:bronchectasie	Le 3.2.62 S = IO mg E = 44,8 % Test -
I3 RIC., 32ans H.J.C.	M	Pneumothorax spontané	Evolution favorable	Le I3.I.62 S = IO mg E = 70,50 % Test -
I4 DUB., 56ans H.J.C.	M	Hémoptysie	Bronchoscopie: normale	Le I3.I.62 S = IO mg E = 6I,30 % Test -

	Sexe	Diagnostic	Arguments du Diagnostic	T e s t
I5 RAI., 6Ians H.J.C.	M	Pneumopathie	Bronchoscopie normale Disparition des images radiologiques sous anti-biothérapie	Le I3.I.62 S = IO mg E = 50,6 % Test -
I6 PRI., 52ans H.J.C.	M	Bacillaire ancien présentant une reviviscence de ses lésions pulmonaires	Régression des images radiologiques sous traitement antibacillaire	Le I9.I.62 S = IOmg E = 50 % Test -
2 ème P A R T I E				
I7 BOZ., 57ans H.J.C.	M	Pneumopathie aigue	Amélioration radiologique et clinique par l'antibiothérapie mais persistance de lésions radiologiques . Bronchoscopie : au niveau d'une région remaniée, à muqueuse hémorragique, est faite une biopsie qui ne montre pas d'éléments néoplasiques. Décès le I9.6.62 : vérification : pas d'élément néoplasique pulmonaire	Le I9.5.62 S = 5mg E = II,66 % Test + mais le malade recevait quotidiennement 2 millions de pénicilline depuis plus d'un mois

	Sexe	Diagnostic	Arguments du diagnostic	T e s t
I8 BRO., 67ans H.J.C.	M	Baisse de l'état général avec image radiologique dense hilaire gauche	Bronchoscopie et aspiration : l'examen histo-pathologique ne montre aucun élément néoplasique Evolution clinique favorable mais pas de modification radiologique	Le I9.3.62 S = IO mg E = I2 % Test + mais le malade recevait un million de pénicilline depuis 7 jours
I9 CHA., 59ans H.J.C.	M	Bacillaire ancien Cachexie		Le 30.3.62 S = IO mg E = 25,9 % Test + mais malade cachectique
20 MIC., 39 H.J.C.	M	Cachexie		Le 23.3.62 S = IO mg E = I9,7 % Test + mais malade cachectique
2I LUD., 70ans H.J.C.	M	Tuberculose pulmonaire	Radiologie : infiltrat dense avec cavité	Le IO.3.62 S = IO mg E = I8,5 % Test + mais le 7.5.62 un myélogramm a montré une tendance macrocytaire des érythroblastes sans signes de Biermer.
22 ZIA., 42ans H.J.C.	M	Kyste hydatique du poumon	Image radiologique : gros kyste calcifié de la base G	Le 23.I.62 S = IO mg E = I6,4 % Test + mais diurèse de 24heures=35(

	Sexe	Diagnostic	Arguments du diagnostic	T e s t
23 ORT., 58ans H.J.C.	M	Tuberculose pulmonaire datant de I an	Radiologie : image hilaire droite dense évoquant le néoplasme Décès le 29.6.62: examen anatomo-pathologique du poumon: aucun élément néoplasique	Le 2.3.62 S = I0 mg E = I2 % Test + mais anorexie et amaigrissement depuis 4 mois
24 TIN., 6Ians H.J.C.	M	Epanchement pleural		Le 26.2.62 S = I0 mg E = 2I,7 % Test + mais à ce moment épanchement pleural important Le I3.4.62 S = I0 mg E = 38,4 % Test -
25 AUD., 57ans H.J.C.	M	Tuberculose pulmonaire		Le 25.5.62 S = I0 mg E = 26,6 % Test + mais à ce moment ictère avec tests hépatiques perturbés Bilirubine totale = 68mgo/o Phosphatases alcalines=I8 U Le 5.9.62 S = 5 mg E = 35,8 % Test - après guérison de l'ictère

	Sexe	Diagnostic	Arguments du diagnostic	T e s t
26 SAB., 62 ans H.J.C.	M	Lésions pulmonaires bacillaires en réviviscence. T. du poumon ?	En faveur de la T. du poumon, une image radiologique infiltrative apparue depuis 3 mois , une V.S. à 57 %, alors que les lésions bacillaires vont mieux.	Le 27/6/62 S = 5 mg E = 21 % Test + A noter une imprégnation éthyl importante avec tests hépatiques très perturbés et gros foie dur et douloureux.
27 RAV.,50 ans H.J.C.	M	Tuberculose pulmonaire .T.du poumon ?	En faveur d'une T.du poumon, un trouble de ventilation probable	-le 7/5/62 S = 5 mg E = 14 % Test + -le 16/7/62 S = 5 mg E = 31,4% Test - (douteux)
28 SON., 60 ans H.J.C.	M	Tuberculose pulmonaire évolutive Tumeur du poumon ?	En faveur de la T.du poumon, un amaigrissement Radiologie : une image hilaire droite dense.	le 21/4/62 S = 10 mg E = 29,3% Test douteux Le 15/5/62 S = 5 mg E = 21,4 % Test +
29 BOY.,63 ans H.J.C	M	Tuberculose pulmonaire ancienne actuellement en réviviscence. T.du poumon ?	En faveur d'une T.du poumon, une image radiologique dense sous claviculaire gauche et un nodule de la base droite qui a augmenté de volume depuis 1961 Mais, cliniquement, le malade ne semble pas avoir d' affection néoplasique.	Le 20/2/62 S = 10 mg E = 6,70 % Test + le 3/4/62 S = 10 mg E = 6,3 % Test +
30 BOB.,39 ans H.J.C.	M	Hernie hiatale sans troubles digestifs. T.du poumon ?	En faveur d'une T.du poumon une image radiologique nodulaire de la base pulmonaire D.	Le 11/1/62 S = 10 mg E = 14,4 % Test +

T A B L E A U II

	Sexe	Diagnostic	Début	Histologie	Traitements antérieurs	Etat au moment du test	Test	Etat apr le test
3I PEG., 59ans C.L.B.	F	T. de la vulve	30ans	Epithélioma papillaire kératinisant	-Electrocoagulation I954 -Radiothérapie I954 -Traitement chirurgical: exérése de la tumeur I954	Bon état général Aucun signe de récidive depuis 6 ans	28.5.62 S = 5 mg E = 33,56% Test -	
32 AGU 69ans C.L.B.	M	T.de la région para anale D.	3 ans I/2	Le II.I2.59 épithélioma peu différencié Le 25.II.60 pas de néoplasme Le 7.2.6I ulcération non néoplasique	-Curiethérapie I959 -Contacthérapie I960 -Traitement chirurgical: exérése de la tumeur 7.2.I96I	Bon état général Pas de récidive depuis I6 mois	5.6.62 S = 5 mg E = 42,8% Test -	
33 MAR., 53ans C.L.B.	M	T. volumineuse amygdalo glosse D. avec participation de l'angle de la machoire	I an I/2	Epithélioma pavimenteux spino cellulaire	-Cobalthérapie janv. I96I -Traitement chirurgical: exérèse mai I96I	Aucune lésion évolutive Pas de récidive depuis I an	2.5.62 S = 5 mg E = 45,8% Test -	le 23.5 excelle résulta
34 VAG 54ans C.L.B.	F	T.du sein G.	I2 ans	I95I:Epithélioma type II I952: Maladie de Bowen dégénérée	-I95I:Exérèse de la tumeur -chimiothérapie -Roentgenthérapie -I952 Mastectomie	Bon état Pas de récidive depuis I0 ans	26.6.62 S = 5 mg E = I4,7% Test +	

	Sexe	Diagnostic	Début	Histologie	Traitements antérieurs	Etat au moment du test.	Test	Etat après le test
35 CAR., 80 ans C.L.B.	M	T.de la joue G. traitée ; apparition depuis 3 mois d'une tuméfaction a la partie inférieure de l'ancienne cicatrice.	15 ans	Pour la lésion d'apparition récente : lésion cicatricielle de type chéloïde.	-Radiothérapie il y a 15 ans. -Exérése avril 1962	Bon état général Pas de récidive depuis 15 ans	24/4/62 S = 5 mg E=36% Test -	
36 LOP., 64 ans H.J.C.	M	T.du sinus piriforme	3 ans ½	Epithélioma	Radiothérapie 1958	Guérison apparente pas de récidive depuis 4 ans	15/5/62 S = 5 mg E=27,4% Test +	Pas de signe de récidive. Mauvais état général
37 CHE., 69 ans C.L.B	F	T.du col utérin stade II faible	11 ans	Epithélioma spino cellulaire.	-Curiethérapie 1951 -Traitement chirurgical : Exérèse large 1951.	Excellent état local & général Pas de récidive depuis 11 a.	15/5/62 S=5 mg E=37,8% Test -	
38 HUG., 69 ans C.L.B.	F	T.du sein droit.	5mois	Mastose fibrokystique et fibrosarcome.	Intervention: biopsie exérèse de la tumeur . Déc.1961	Etat cachectique. Pas de récidive depuis 4 mois .	17/4/62 S=5 mg E=26,4 % Test +	R.A.S. sur le plan carcinologique .

T A B L E A U III

	Sexe	Diagnostic	Début	Arguments du diagnostic	Traitements antérieurs	Diffusion au moment du test	Test	Etat après le test
39 ESC., 63 ans C.L.B.	F	T. de la vulve	6ans	Histologie : épithélioma malpighien spino-cellulaire kératinisant	chimiothérapie du I5.I2.6I du IO. I.62	+	28.3.62 S=5mg E =40,9% Test -	Cachexie progressive Décès
40 COM., 66ans C.L.B.	F	T. du sein G.	2ans	Histologie épithélioma indifférencié		+	I4.3.62 S=IOmg E=32,4% Test - chimiothérapie au moment du test depuis 2 jours	
4I ROC., 74ans H.J.C.	F	T. du sigmoïde	IOjours	Lavement baryté: lacune dans la région recto-sigmoïdienne		+	26.5.62 S = 5mg E =I7,36% Test +	
42 GIR., 62ans H.J.C.	M	T. du poumon D	IOjours	-Radiologie: trouble de ventilation de la base D -Bronchoscopie T. du poumon		+	23.6.62 S = 5mg E =26% Test +	
43 JAL., 59ans H.J.C	M	T. pleurale	6 mois	Biopsie pleurale: T.pleurale primitive de type papillaire		+	7.II.6 1 S = IOmg E = I3,45% Test +	

	Sexe	Diagnostic	Début	Arguments du diagnostic	Traitements antérieurs	Diffusion au moment du test	Test	Etat après le test
44 DEL., 57ans H.J.C.	M	T. bronchique	5mois	-Radiologie -Bronchoscopie sténose bronchique -Biopsie à ce niveau:cellules suspectes de dégénérescence		+	24.4.62 S = I0mg E = I6,2% Test +	
45 NIC., 65ans H bis	M	T. bronchique	I5jours	-Radiologie -Bronchoscopie sténose serrée de l'orifice de Nelson		+	I3.7.62 S = 5mg E = 43,2% Test - chimiothérapie au moment du test	
46 DON., 53ans C.L.B.	M	T.de l'oésophage		Radiologie: sténose oesophagienne.	Gastrostomie	+	29.3.62 S = I0mg E = 20,6% Test +	

	Sexe	Diagnostic	Début	Histologie	Traitements antérieurs	Diffusion au moment du test	Test	Etat après le test
47 CHA., 47ans C.B.L.	F	T. du col utérin avec début d'infiltration du paramètre G.	2ans	épithélioma pavimenteux		++	7.3.62 S = IOmg E = 6% Test +	
48 BOU., 64ans C.L.B.	F	T. du col utérin stade III	I5ans	épithélioma	-Roentgenthérapie I947 -Curiethérapie I947 -chimiothérapie depuis le29.4.62	++ En I962 récidive vaginale	8.5.62 S = 5mg E = 34,5% Test -	
49 ROU., 67ans C.L.B.	F	T.vaginale avec infiltration de la cloison recto-vaginale et du paramètre D.	?	épithélioma pavimenteux peu différencié		++	28.3.62 S = 5mg E = 32,8% Test -	
50 GUE., 65ans C.L.B.	M	T.du pied G avec adénopathie inguinale G.	2ans	Biopsie ganglionnaire: mélanoblastome	-Exérèse de la tumeur du pied I959 -Curage ganglionnaire I96I -Chimiothérapie du I8.2 au 9.3.62	++ En février I962,récidive au niveau de la cicatrice inguinale G.	I4.3.62 S = IOmg E = 43,4% Test -	
51 LAL., 64ans C.L.B.	M	T. du maxillaire infiltrant en totalité le plancher de la bouche avec adénopathies sous-maxillaires bilatérales	Ian½	Epithélioma pavimenteux spino-cellulaire	-Chimiothérapie I96I -Traitement chirurgical I96I -Roentgenthérapie le I9.5.6I	++ En décembre I96I: lésions néoplasiques des parties molles du menton.	23.3.62 S = 5mg E =23,7% Test + Hormonothérapie au moment du test.	Mauvais état général

	Sexe	Diagnostic	Début	Histologie	Traitements antérieurs	Diffusion au moment du test	Test	Etat après le test
52 FAU., 58 ans C.L.B.	M	T.du sillon naso-génien D.	18 ans	Epithélioma épidermoïde spino-cellulaire lobulé dyskératosique (lèvre supérieure)	-Curiepuncture 1958 - -Roentgenthérapie 1958 - Electrocoagulation de la lésion labiale 1959 Curage cervical D 1959 -Exérèse des lésions et greffe 1962. Chimiothérapie du 5/1 au 11/1/62	++ Evolution vers la partie supérieure de la joue	7.3.62 S=10 mg E=49,2% Test -	
53 CUZ., 75 ans C.L.B.	M	T.du plancher de la bouche	1an½	Récidive : Epithélioma pavimenteux spino-cellulaire très kératinisant.	Electrocoagulation de la tumeur et curage ganglionnaire bilatéral en février 1961.	++ Récidive pelvi-buccale ayant envahi la gencive et gagnant la face interne de la lèvre inférieure .	17/4/62 S=5 mg E=24,4% Test +	Dècès
54 PIA., C.L.B.	M	T.de la Région pré-tragienneG.	1 an	Epithélioma spino-cellulaire.	-Radiothérapie -Exérèse large et greffe 17/2/62. Chimiothérapie du 2/2 au 6/2/62 et depuis le 6/5/62	++	8.5.62 s=5 mg E=35,2% Test - Chimiothérapie dep. 48 heures	En juillet 1962,récidive végétante en avant du conduit auditif externe G.

	Sexe	Diagnostic	Début	Histologie	Traitements antérieurs	Diffusion au moment du test	Test	Etat après le test
55 CHA., 66 ans C.L.B.	M	T.de la lèvre inférieure G.	5 ans	-1957,àGauche, carcinome -1962 :épithélioma pavimenteux spino-cellulaire	-Radiothérapie 1957 -Curiethérapie 1962	++ Réapparition des anciennes lésions à G. et apparition d'une lésion à D.	26/6/62 S=5 mg E=20,7% Test +	
56 CEZ., 55 ans	F	T.de la joue D.	8 ans	Epithélioma pavimenteux	-Exérèse de la T. 1954 -Radiothérapie 1959 -Exérèse d'une récidive dans la loge zygomatique et curage cervical 1960 - -Curiepuncture 1960. -Curage carotidien en 1960 -Curiepuncture " -Radiothérapie du 15/11/61 au 22/1/62	++ Récidive au niveau de la muqueuse vestibulaire D Récidive diffuse le long des ganglions du cou	28/3/62 S = 5 mg E=41,9% Test - Hormonothérapie au moment du test	
57 DOM., 53 ans C.L.B.	M	T.du bord G.de la langue, du sillon amygdalo-glosse et de la vallécule avec ganglions carotidiens envahis	10mois	Epithélioma spino-cellulaire.	-Curiethérapie 1960. -Colbalthérapie du 23/1 au 2/3/62. -Curiethérapie 25/4/62 -Curage cervical D.25/4/62	++ Infiltration de la base de la langue,zône bourgeonnante à l'insertion du pilier postérieur Bon état gén	28.5.62 S=5 mg E=39,4% Test - Chimiothérapie 24H. avant la prise de l'acide folique	

	Sexe	Diagnostic	Début	Histologie	Traitements antérieurs	Diffusion au moment du test	Test	Etat après le test
58 HAD., 63 ans C.L.B.	M	T.de la région amygdalienne G (voile mou,sillon amygdalo-glosse,bord de la langue)avec adénopathie rétro-maxillaire G.dure et fixée	2 ans	Epithélioma spino-cellulaire pavimenteux	-Roentgenthérapie 1961 -Cobalthérapie 1961	++	26/6/62 S=5 mg E=12,6% Test + Hormonothérapie au moment du test	
59 MAI., 75 ans C.L.B.	F	T.de la paupière inférieure G. avec récidives a G au niveau de l'oeil,de la racine du nez, du bord libre de l'oreille. Dyskératoses séniles	10ans	-Lésion initiale épithélioma baso cellulaire.-Au niveau de l'oreille G.Epithélioma pavimenteux spino-cellulaire	-Roentgenthérapie 1954 -Contacthérapie 1954 -Exérèse de la lésion oculaire et greffe 1957. -Curiethérapie 1961 -Electrocoagulation de l'oreille G.1962	++ Cytologie: fistulette sous-orbitaire:cellules malignes d'origine malpighienne sans signes de différenciation .	28/5/62 S=5 mg E=17,26% Test +	
60 PON., 64 ans H.J.C.	M	T.de la loge amygdalienne avec adénopathie : sous-maxillaire .	6 mois	Epithélioma	Chimiothérapie poursuivie au moment des tests	++	-27/4/62 S=10 mg E=43,4 % Test - -19/5/62 S=5 mg E=32,3% Test -	

	Sexe	Diagnostic	Début	Histologie	traitements antérieurs	Diffusion au moment du test	Test	Etat après le test
61 VOL., 22 ans C.L.B.	F	T.sous péritonéale avec récidive intra-abdominale.	5ans	Récidive : fibro-sarcome	-Traitement chirurgical 1960 -Radiothérapie -Chimiothérapie -Nouvelle intérvention 1961 -Cobalthérapie du 3/10/61au25/1/62 Chimiothérapie depuis le 19/4/62	++	24/4/62 S=5mg E=17,52% Test + Chimiothérapie depuis 5 jours	Décès le 16/8/62
62 GAR., 80ans C.L.B.	F	T.du sein D avec envahissement axillaire	4ans	Epithélioma anaplasique du groupe III de Gricouroff	-Exérèse large 1/12/60 -Chimiothérapie depuis le 5/3/62 et poursuivie au moment du test	++ -Adénopathie sus-claviculaire. -Oedème du M.S.D.	23/3/62 S=5mg E=20,8% Test +	
63 BAR., 44ans C.L.B.	F	Tumeur du sein G.avec adénopathies sus-claviculaires G	1an½	Epithélioma anaplasique	-Ovariectomie bilatérale 1961 -Surrénalectomie bilatérale avril 1961	++ -Nodules de perméation -Persistance des adénopathies. Bon Etat général	23/3/62 S=5 mg E=23,5% Test +	
64 GIO., 65ans C.L.B.	F	T.du sein D avec envahissement ganglionnaire	2ans½	Epithé. ioma	-Halsted 1959 -Roentgenthérapie -Chimiothérapie et hormonothérapie depuis janv. 1962,poursuivies au moment du test.	++ -Zône de perméation présternale -Oedème du M.S.D.	15/5/62 S=5mg E=6,40% Test +	25/7/62 -Persistance d'un vaste placard lymphangiti que de l' hémi-thorax D. -Oedème du M.S.D.

	Sexe	Diagnostic	Début	Histologie	Traitements antérieurs	Diffusion au moment du test	Test	Etat après le test
65 SIM., 55 ans H.bis.	M	T.du poumon G. ayant envehi le péricarde et un peu l'oreillette G.		Epithélioma épidermoïde peu différencié	Pneumonectomie G, Le 14/6/62. Chimiothérapie poursuivie au moment du test.	++	13/7/62 S= 5 mg E=21,2% Test +	
66 DEC., 54 ans H.J.C.	M	T.du poumon G.	2ans	Epithélioma épidermoïde très différencié av. globes cornés.		++	29/1/62 S=10 mg E= 16,9% Test +	Décès
67 FOU., 61 ans C.L.B.	F	T.du col utérin stade III(envahissement du paramètre G,du cul de sac G et du dôme vaginal)	6 ans	Epithélioma pavimenteux probable.	Curiethérapie 1958 Exérèse large 1958 Roentgenthérapie 1958 Cobalthérapie 1958 Chimiothérapie depuis le 10/3/62	+++ Métastase cérébrale problable	14/3/62 S=10 mg E=8,64% Test + Chimiothérapie au moment du test	aggravation
68 BRU., 46 ans C.L.B.	F	T.du col utérin	3 ans	Epithélioma pavimenteux paramalpighien spino-cellulaire av.globes cornés.	Curiethérapie 1959 Exèrèse 1959 Roentgenthérapie 1961 Chimiothérapie1961	+++ Récidive pelvienne à D.	15/5/62 S= 5mg E=23,2% Test +	
69 BAV., 70 ans C.L.B.	F	T.du col utérin av.envahissement des culs de sac vaginaux,des ganglions obturateur D et illiaque G	4an½	Epithélioma pavimenteux à cellules indifférenciées. T.rectale:Epithélioma pavimenteux à cellules indifférenciées.	Curiethérapie 1957 Roentgenthérapie 1957 Exérèse large 1958 Grillethérapie1961 Chimiothérapie du 26/3/au 26/4/1962	+++ Métastase rectale Etat général médiocre. Oedème des M.I.	26/6/62 S=5 mg E=33,6% Test -	

	Sexe	Diagnostic	Début	Histologie	Traitements antérieurs	Etat au moment du test	Test	Etat après le test
70 BOR., 65ans C.L.B.	F	T.du sein G	8mois		-Halsted I962 -Radiothérapie Janvier I962 -Chimiothérapie et hormonothérapie en avril ou en mai I962	+++ Nodules de perméation sur la cicatrice. Adénopathie axillaire D.	26.6.62 S = 5mg E = 20,2% Test +	
7I JAC., 4Ians C.L.B.	F	T.dusein G. avec ovaires envahis Ostéose néoplasique diffuse(I959)	4ans	Epithélioma de type IV de Gricouroff	-Exérèse large I958 -Ovariectomie bilatérale -Surrénalectomie bilatérale -Chimiothérapie depuis le 26.3.62 poursuivie au moment du test.	+++	5.4.62 E = 39,9% Test -	
72 BUR., 47ans C.L.B.	F	T.du sein D. avec envahissement des ganglions axillaires D et de la surrénale G.	2ans	Epithélioma anaplasique	-Ovariectomie bilatérale -Surrénalectomie bilatérale -Exérèse large I96I	+++ Va bien actuellement	23.3.62 S = IOmg E = I6,I% Test +	Métastase hépatique
73 TRA., 47ans C.L.B.	F	T.du sein G. avec ganglions axillaires envahis.Récidive au niveau du sein G et apparition d'une adénopathie D.	6ans	Epithélioma type II de Gricouroff	-Exérèse large I956 -Roentgenthérapie -Halsted G I959 -Ovariectomie bilatérale et hystérectomie subtotale I960 -Surrénalectomie bilatérale I960	+++ Reprise des nodules de perméation. Bon état général	8.5.62 S = 5mg E = 46% Test - Chimiothérapie au moment du test depuis 24 heures	Apparition dans le sein D d'une infiltration (Juillet I96

	Sexe	Disgnostic	Début	Histologie	Traitements antérieurs	Diffusion au moment du test	Test	Etat après le test
74 CHA., 65ans C.L.	F	T.du sein G	I5ans		-Hystérectomie I947 -Hormonothérapie depuis leIO.4.62	++++ -Infiltration en masse du sein G,noyaux durs du sein D. -Métastases osseuses diffuses Métastase hépatique probable Etat général médiocre	24.4.62 S = 5mg E = 44% Test - Hormonothérapie au moment du test	Bon état général sous hormonothérapi
75 ROM., 52ans C.L.B.	F	T.du sein G.	Ian		-Mastectomie -Radiothérapie	++++ -Métastase osseuse col du fémur -Récidive à G et prise de la glande D. Oedème du M.S.G.	24.4.62 S = 5mg E = 8,96% Test +	
76 BAS., 65ans C.L.B.	F	T.du sein D avec métastases osseuses diffuses	8ans	Humérus D envahi par un épithélioma glandulaire typique	-Mastectomie D I955 -Radiothérapie I958 -Ovariectomie bilatérale I959 -Surrénalectomie bilatérale I960 -Chimiothérapie et Hormonothérapie du I6.2 au27.2.62	++++ Evolution ostéolytique Bon état général	5.6.62 S = 5mg E = 28,7% Test +	

	Sexe	Diagnostic	Début	Histologie	Traitements antérieurs	Diffusion au moment du test	Test	Etat après le test
77 COU., 46ans C.L.B.	F	T.du sein D. avec envahissement ganglionnaire. Métastase osseuse sur C4 (Octobre 61)	4ans	Epithélioma très indifférencié	-Radiothérapie -Halsted 1960 -Castration radiothérapique1961	++++	5.6.62 S = 5mg E = 25,5% Test +	Nombreuses métastases osseuses de type ostéolytique sur la colonne. Décès le6.9.62
78 MAB., 60ans C.L.B.	F	T.du sein G avec ganglions axillaires envahis. Métastase osseuse(D6) 1960	4ans	Epithélioma anaplasique	-Exérèse large 1958 -Roentgenthérapie -Ovariectomie bilatérale 1960 -Surrénalectomie bilatérale 1960 -Chimiothérapie du14.1 au25.1.62	++++ Accentuation des images métastiques: aspect d'ostéose néoplasique diffuse	26.6.62 S = 5mg E = 27,1% Test + Hormonothérapie depuis 4 jours	Baisse de l'état général
79 MON., 15ans	M	Maladie de Paltauf en poussée évolutive	4 mois		-Chimiothérapie 1962 -Radiothérapie 1962	++++	13.7.62 S = 5mg E = 15,6% Test +	
80 BEL.,	M	Maladie de Paltauf	Ian1/2	Ponction ganglionnaire cellules de Sternberg.	-Radiothérapie Mars 1962 -Chimiothérapie Mai 1962	++++	13.7.62 S= 5mg E = 19,6% Test +	

2 ème P a r t i e

	Sexe	Diagnostic	Début	Histologie	Traitements antérieurs	Diffusion au moment du Test	Test	Etat après le test
81 LIO., 12 ans C.L.B.	M	T.abdominale d'origine prostatique av.envahissement des ganglions latéro-aortiques, de l'ouraque,et d'une frange épiploïque sigmoïdienne.	1 an	Sympathome adulte	Roentgenthérapie Cobalthérapie Chimiothérapie Traitement chirurgical le 13/6/62	++ (Ascite)	7.3.62 S=10 mg E=5,22% Test +	Décès
82 PUG., 40 ans C.L.B.	F	T.du sein D.av. atteinte du sein G.Epanchement pleural (hémithorax Dr.)	2 ans	Epithélioma atypique	Implantation d'Ytrium radioactif 26/1/62	+++ Bon état général .Oedème modéré du M.S.D.	23/3/62 S=5 mg E=27,8% Test +	
83 PER., 67 ans C.L.B.	F	T.du sein G.av. métastase pleurale G.	8 ans	Cytologie du liquide pleural :liquide lymphocytaire contenant un grand nombre de cellules endothéliales à noyaux très actifs et nucléolés av.nombreuses mitoses Aucune cellule néoplasique greffée.	Exèrèse large 1954 Chimiothérapie intra-pleurale dep. le 15/4/62	+++	24/4/62 S=5 mg E=8,52% Test + Chimiothérapie au moment du test	Augmentation de volume de l'épanchement pleural.

	Sexe	Diagnostic	Début	Histologie	Traitements antérieurs	Diffusion au moment du test	Test	Etat après le test
84 DUF., 48ans H.J.C.	F	T. du sein G. avec métastase pleurale	3ans ½	Epithélioma cylindrocubique	-HALSTED G. I958 -Radiothérapie -Chimiothérapie I960	+++	29.3.62 S = IOmg E = 4I,7% Test -	
85 BRU., 49ans C.L.B.	F	T.du sein G. avec métastases pleurales,de la cloison recto-vaginale(?) et du col du fémur	3ans		-Halsted I959 -Chimiothérapie -Implantation hypophysaire d'Ytrium radio-actif I96I	++++ -Amélioration des images pulmonaires -Evolution condensante des lésions osseuses. Atténuation du noyau vaginal	26.6.62 S = 5mg E = 32,6% Test -	Bon état général
86 BEN., 24ans C.L.B.	M	T.du mollet G enkystée	2mois	Sarcôme peu différencié	-Exérèse de la tumeur -Chimiothérapie anti folique jusqu'au II.3.62	+++ Oedème du M.I.G.	23.3.62 S = IOmg E = 4I,8% Test -	-Aggravation locale -Métastases pulmonaires
87 COU., 6Ians C.L.B.	F	T. de la cuisse D.	Ian½	Myosarcôme	-Radiothérapie -Chimiothérapie anti-folique en janvier I962	+++ Métastases pulmonaires	I4.3.62 S = IOmg E = 40,8% Test -	-Aggravation des métastases pulmonaires

C H A P I T R E IV

E X A M E N D E C E R T A I N S F A C T E U R S P O U V A N T F A U S S E R L E R E S U L T A T D U T E S T .

Dans ce chapitre nous étudierons
-d'une part,dans une première partie, certaines observations qui nous ont semblé devoir être éliminées formellement de notre discussion finale en raison des conditions dans lesquelles le test a été réalisé (observations groupées dans la deuxième partie des tableaux I et III et observation 38 du tableau II)
- d'autre part,dans une deuxième partie, certaines observations pour lesquelles il est possible qu'un élément autre que le processus néoplasique intervienne dans le résultat du test . Ces observations seront résumées dans le tableau IV et les causes possibles d'erreur dans l'interprétation du test seront ensuite étudiées en les rapportant aux résultats obtenus .

PREMIERE PARTIE : Etude des facteurs qui nous ont fait éliminer certaines observations .

-Il nous faut tout d'abord signaler que nous éliminons de la discussion les sujets pour lesquels un diagnostic définitif n'a encore pu être porté (observations réunies dans la troisième partie du tableau I)

-Par ailleurs, certains malades que nous avons soumis au test d'élimination urinaire d'acide folique étaient, nous nous en sommes rendus compte par la suite, dans des conditions telles que le test ne pouvait avoir aucune valeur significative.

Nous citons cependant ces observations (deuxième partie des tableaux I et III et observation 38 du tableau II) car elles peuvent être intéressantes à examiner si l'on veut par la suite compléter cette étude et déterminer avec précision quels malades peuvent être soumis au test.
Néanmoins, ces observations seront éliminées de la discussion finale.

I/ Examen des observations de malades ne présentant pas d'affections néoplasiques et chez lesquels le résultat du test n'est pas valable.

-Comme nous l'avons déjà signalé, nos dosages du taux d'acide folique éliminé dans les urines de vingt quatre heures se font par une méthode microbiologique, et la pénicilline gêne la croissance du microorganisme test, le streptococcus foecalis, or deux malades (observations 17 et 18) recevaient au moment du test une antibiothérapie par la pénicilline. De ce fait, il semble bien que l'on ne puisse tenir compte de ces résultats, de la pénicillinase n'ayant pas été ajoutée au milieu au moment du dosage .

Au moment du test, les malades 19 et 20 étaient cachectiques et le malade 23 était anorexique depuis quatre mois. Or, l'anorexie et la malnultrition par eux seuls entrainent une carence en acide folique (26-30-34-47). L'élimination abaissée chez ces trois malades peut donc être due à la malnutrition.
- Le malade 21 présentait deux mois après le test, un myélogramme perturbé avec tendance macrocytaire des érythroblastes. Or, cette tendance macrocytaire des érythroblastes semble être un signe tardif d'une déficience en acide folique et la désaturation des tissus survient avant que la macrocytose ne se développe(10-25). Ce malade présentait donc une carence en acide folique de longue date , d'origine inconnue, qui peut expliquer cette excrétion urinaire faible.
-Le malade 22 a un taux d'élimination urinaire d'acide folique inférieur à la normale mais également une oligurie (356 cc) qui nous a fait douter de l'exactitude de la diurèse. Nous avons pensé que cette observation devait être mise à l'écart.
-Le malade 24 a été soumis à deux tests. En effet, lors du premier test ce malade présentait un épanchement pleural important, l'excrétion urinaire d'acide folique était diminuée. Dans un cas analogue, R.H. Girdwood (26) a pu montrer qu'une grande partie de l'acide folique passait dans le liquide pleural et que son élimination urinaire se faisait sur plusieurs jours . Un second test effectué un mois et demi plus tard, alors que l'épanchement était réduit, a montré une élimination normale d'acide folique. Cependant nous verrons plus loin (observations 84-85) que deux malades présentant une métastase pleurale d'une tumeur du sein ont une excrétion urinaire d'acide folique élevée, au moment de l'épanchement .
-L'observation 25 présente un malade tuberculeux pulmonaire, qui, au moment d'un premier test, avait un ictère depuis un mois avec des tests hépatiques perturbés. Le test était à ce moment légèrement positif. Un deuxième test effectué trois mois plus tard, alors que l'ictère était guéri, les tests hépatiques revenus à la normale, a été légèrement négatif.
Nous ne pouvons évidemment tirer de conclusion de ce cas isolé, mais il est possible que, lors du premier test, la diminution de l'excrétion urinaire d'acide folique chez ce sujet non cancéreux, soit en rapport avec la perturbation des fonctions hépatiques. Il nous faut cependant signaler que R.H.Girdwood (26) indique qu'une cirrhose hépatique ne peut être la cause d'une excrétion urinaire d'acide folique anormalement basse, après la prise d'une dose test. Dans la deuxième partie de ce chapitre, nous retrouverons ce problème .

Nous avons considéré que les observations 24 et 25 devaient être éliminées en raison des résultats opposés obtenus, car, dans l'état

actuel de nos connaissances, nous ne pouvons affirmer que la diminution de l'excrétion urinaire d'acide folique, lors des premiers tests, est bien dûe à l'épanchement pleural ou à la perturbation des fonctions hépatiques.

2/ Examen d'une observation concernant une malade cancéreuse traitée, sans processus neoplasique évolutif au moment du test .
Cette malade (observation 38) était au moment du test, dans un état de cachexie extrême. L'élimination urinaire d'acide folique abaissée chez cette malade, peut être en rapport avec la cachexie. Cette observation a donc été éliminée de la discussion, comme celles que nous avons précédemment citées.

3/ Examen des observations de malades atteints d'affections malignes évolutives, chez lesquels le résultat du test n'est pas valable (deuxième partie du tableau III)
-Le malade 81 avait une ascite au moment du test : l'acide folique passe dans le liquide d'ascite (26). De plus, ce malade était un enfant de 12 ans. L 'élimination très faible d'acide folique pouvait être dûe en partie aux besoins en acide folique nécessités par la croissance (17). Il nous a donc semblé que cette observation devait être mise à part, car le taux très abaissé d'élimination de l'acide folique est en rapport avec d'autres facteurs que ceux dus à l'évolution d'un processus néoplasique (il est possible que chez tous les organismes en croissance, le taux normal d'excrétion d'acide folique soit inférieur à 30%) .
- Les observations 82.83.84 et 85 présentent des malades atteints d' une tumeur du sein avec métastase pleurale . Comme nous l'avons dejà signalé R.H.Girdwood (26) a montré qu'une grande partie de la vitamine est présente dans l'épanchement . La malade 82 avait une élimination urinaire d'acide folique légèrement abaissée (E=27,8%); la malade 83 avait une élimination urinaire très faible (8,52%). Mais les malades 84 et 85 avaient une élimination urinaire supérieure à 30% (E=41,7%) pour la première, E=32,6% pour la seconde),ce qui semblerait infirmer les constatations précitées. Il semble que l'on ne puisse établir de rapport dans les cas ci-dessus entre le volume de l'épanchement et les taux d'élimination obtenus car au moment du test, l'épanchement pleural, pour autant que l'on puisse en juger, paraissait plus important chez les malades 82 et 84 que chez les malades 83 et 85.
- les malades 86, 87 et 88 avaient reçu une chimiothérapie antifolique ; dans l'observation 86, traitement pendant vingt jours, quarante jours avant le test (E=41,8%);dans l'observation 87, traitement pendant vingt jours, deux mois avant le test (E=40,8%), dans l'observation 88, traitement pendant dix jours, un mois avant le test (E=19,96%). Dans deux cas, le test est donc négatif,dans un cas,il est positif.

Les anti-foliques du groupe de l'aminoptérine, tels que ceux employés dans nos observations, bloquent la conversion de l'acide folique en ses principes actifs - acide folinique, en particulier (14)- et inhibent ainsi la synthèse des acides nucleiques. De plus, ils entrainent une augmentation de l'excrétion urinaire de l'acide folique administré, en raison d'une diminution de la réabsorption tubulaire d'acide folique (15) . On peut alors se demander si les deux résultats négatifs obtenus ne sont pas à rattacher à l'intervention des anti-foliques dans le métabolisme de l'acide folique .

- La malade 89, atteinte d'une tumeur thyroïdienne métastatique avait été traitée pour une néphropathie d'origine ascendante avant le test. Au moment du test, le taux d'urée sanguine était encore à 1,46 g0/00. Le compte d'Addis était encore perturbé avec 52.000 globules blancs et 6.000 globules rouges . L'élimination urinaire d'acide folique était très faible (E=8,10%). On ne peut tenir compte de cette observation , en raison des troubles de l'élimination urinaire que présentait la malade .

Pour nous résumer,

il nous a semblé que devaient être tenus pour sans signification, les résultats obtenus
- chez des sujets traités par la pénicilline au moment du test (si de la pénicillinase n'a pas été ajoutée au cours du dosage), ou chez des malades ayant reçu des médications anti-foliques peu avant le test .
- chez des sujets présentant au moment du test, une cachexie, une macrocytose des érythroblastes, un épanchement pleural ou une ascite, une néphropathie .
- chez un sujet dont le taux de diurèse est suspect (oligurie)

DEUXIEME PARTIE Etude de facteurs qui peuvent avoir influencé le résultat du test .

Après avoir examiné pourquoi certains de nos résultats nous ont semblé devoir être éliminés, il nous faut maintenant étudier les observations de sujets chez lesquels le résultats du test peut paraitre douteux, en raison de l'intervention possible d'autres facteurs que le processus néoplasique dans le taux d'élimination urinaire de l'acide folique, après administration de la surcharge . Dans le tableau IV, nous avons réuni ces facteurs, autres que le processus néoplasique, qui ont pu perturber l'excrétion urinaire d'acide folique .En effet, d'une part, certains de nos malades avaient reçu peu avant le test ou recevaient au moment du test, une chimiothérapie ou une hormonothérapie (hormones mâles, hormones cortico-surrénales) ou un traitement par des agents physiques ; d'autre part, certains malades présentaient un oedème localisé, certains avaient des tests hépatiques perturbés .
Tous ces éléments sont notés dans le tableau IV.
Dans la discussion, nous tiendrons compte de ces observations en les comparant à celles des malades chez lesquels l'évolution du processus néoplasique semble seule influer sur le résultat du test .

Ci-dessous le tableau IV.

Numéros des observations .	Chimiothérapie	Hormonothérapie.	Agents physiques	Oedèmes	Atteinte hépatique	Résultat du Test
39	Endoxan 2mois½ avant le test.					Test - (E=40,9%)
40	Thiotépa depuis 2 jours et au moment du test					Test - (E=32,4%)
45	Endoxan au moment du test depuis I5 jours					Test - (E=43,2%)
48	Endoxan depuis IO jours et au moment du test				Cho= I,37g‰° H = ++ M L: U= 3,6 : Floc ++	Test - (E=34,5%)
50	Thiotépa 20jours avant le test. Endoxan 8 jours avant le test					Test - (E=43,4%)
5I		Cortancyl au moment du test			M L = 7,6 U H = +++ Pro = 97%	Test + (E=23,7%)
52	Endoxan 2 mois avant le test					Test - (E=49,2%)

Cho = Cholestérol
H = Hanger
ML = Mac Lagan
Floc = Floculation
Pro = Prothrombine

Numéros des observations	Chimiothérapie	Hormonothérapie.	Agents physiques	Oedèmes	Atteinte hépatique	Résultat du test
54	Endoxan 3 mois avant le test. Endoxan depuis 2 jours et au moment du test					Test - (E =35,2%)
55					H = + ML= U= 2,5 :Floc +++	Test + (E =20,7%)
56		Solumédrol au moment du test	Radiothérapie 2 mois avant le test			Test - (E =41,9%)
57	Endoxan depuis 24 heures et au moment du test		Cobalthérapie 3 mois avant le test Curiethérapie I mois avant le test			Test - (E =39,4%)
58		Cortancyl depuis 25 jours et au moment du test				Test + (E= I2,6%)

Numéros des observations	Chimiothérapie	Hormonothérapie	Agents physiques	Oedèmes	Atteinte hépatique	Résultat du test
59					H = +++ M L = U=3,9% : Floc=+++	Test + (E = I7,26%)
60	Trypanosa au moment du test depuis qqs mois					Test - (E = 43,4%) (E = 32,3%)
6I	Endoxan depuis 6 jours et au moment du test		Cobalthérapie 3 mois avant le test			Test + (E = I7,52%)
62	Endoxan depuis 20 jours et au moment du test			Oedème du M.S.D.		Test + (E = 20,8%)
64	Endoxan depuis 4 mois½ et au moment du test	Nilevar depuis 4mois½ et au moment du test		Oedème du M.S.D.	M L = I2 U : Floc +++	Test + (E = 6,4%)
65	Endoxan au moment du test depuis I5 jours					Test + (E = 2I,2%)
67	Endoxan depuis 5 jours et au moment du test					Test+ (E = 8,64%)
69	Endoxan 2 mois avant le test			Oedème important des M.I.		Test - (E = 33,6%)
70	Endoxan I ou 2 mois avant le test	Nilevar I ou 2 mois avant le test				Test + (E = 20,2%)

M.S.D. = Membre supérieur droit

M.I. = Membre inférieur

Numéros des Observations	Chimiothérapie	Hormonothérapie	Agents physiques	Oedèmes	Atteinte hépatique	Résultat du test
7I	Trenimon depuis IO jours et au moment du test					Test - (E =39,9%)
72					M L :2,4 U :Floc +++	Test + (E =I6,I%)
73	Thiotépa depuis I jour et au moment du test					Test - (E= 46 %)
74		Nilevar depuis et au moment du test			H = ++ M L : 2,I U :Floc +	Test - (E =44,%)
75				Oedème du M.S.G.		Test + (E= 8,96%)
76	Thiotépa 2 mois avant le test	Nilevar 2 mois avant le test				Test + (E =28,7%)
78	Thiotépa 5 mois avant le test	Nilevar depuis 6 jours et au moment du test				Test + (E =27,I%)
79	Caryolysine 2 mois avant le test		Radiothérapie 2 mois avant le test			Test + (E =I5,6%)
80	Endoxan 2 mois avant le test		Radiothérapie 4 mois avant le test			Test + (E =I9,6%)

En examinant le tableau IV,il semble difficile de tirer des conclusions en raison des éléments disparates considérés.

- Cependant, si nous envisageons en premier lieu le facteur thérapeutique , nous pouvons noter que, parmi les malades présentant des lésions évolutives,
-Sur 11 malades chez lesquels le seul élément pouvant fausser le résultat du test est la chimiothérapie
-6 recevaient ce traitement depuis au moins quinze jours :
2 tests sont alors positifs, 4 sont négatifs.
-2 avaient reçu ce traitement deux mois avant le test ,
ces deux tests sont négatifs
-1 n'avait plus de traitement depuis huit jours,
le test est négatif.
-1 avait eu un traitement interrompu trois mois avant le test et repris deux jours avant le test,
le test est négatif.
-1 avait depuis quelques mois un traitement qui était poursuivi au moment du test,
le test est négatif
Soit sur ces 11 malades soumis au test,
9 tests négatifs, 2 tests positifs
On peut remarquer que ces deux tests positifs sont obtenus chez des sujets en cours de traitement depuis moins de quinze jours.
-1 malade était traité par le cortancyl depuis vingt-cinq jours et au moment du test ; le test est positif .

-Si l'on envisage les sujets chez lesquels le seul élément qui a pu fausser les résultats du test est une thérapeutique anti-cancéreuse,les différents facteurs de cette thérapeutique étant considérés globalement, sur 20 malades soumis au test, 11 ont un test négatif, 9 ont un test positif.

D'après ces données, il semblerait donc qu'une thérapeutique anti-cancéreuse, et surtout la chimiothérapie, pourrait intervenir dans le métabolisme de l'acide folique et troubler son élimination urinaire après administration d'une surcharge. Nous retrouverons cette hypothèse dans la discussion finale.

-Si nous envisageons en second lieu, le facteur clinique, nous pouvons remarquer que :
- chez 3 malades pour lesquels le seul élément rendant suspect le résultat du test est une perturbation des tests hépatiques,
nous obtenons 3 tests positifs
- chez 1 malade pour lequel on note seulement un oedème du membre supérieur droit, le test est positif,
Dans les quatre cas ci-dessus, on peut se demander si la positivité du test est à rapporter seulement à la présence de lésions néoplasiques évolutives ou si l'on doit également la relier à la perturbation des fonctions hépatiques ainsi qu'aux troubles de l'équilibre hydrique que traduisent les oedèmes, ces deux facteurs pouvant intervenir dans le métabolisme de l'acide folique .

Nous pouvons rappeler ici qu'une des observations (observ.25) que nous avons éliminée en raison de deux résultats discordants, rapportait le cas d'un malade tuberculeux pulmonaire qui, au moment d'un ictère, a eu un test positif; après guérison de l'ictère, le test est devenu négatif .

Cependant il faut noter, que, comme nous l'avons dejà signalé, selon R.H.Girdwood (26), une cirrhose hépatique ne peut être la cause d'une excrétion urinaire d'acideanormalement faible; d'autre part,cet auteur estime que, en ce qui concerne les oedèmes, seul un oedème généralisé peut rendre suspect le résultat du test .

Neanmoins la présence d'un oedème et de tests hépatiques perturbés pose un problème en ce qui concerne l'interprétation des résultats du test d'élimination urinaire de l'acide folique après administration d'une surcharge.

-Restent dans le tableau IV, six observations que l'on ne peut classer dans les deux groupes précédents : on y retrouve à la fois un élément thérapeutique et un élément clinique pouvant fausser le résultat du test. Sur ces 6 malades, 3 ont un test positif, 3 ont un test négatif.

C H A P I T R E V

DISCUSSION DES RESULTATS ET SYNTHESE

Nous allons tout d'abord grouper les résultats obtenus, hormis ceux que nous avons formellement éliminés, en deux tableaux .

Nous analyserons ensuite ces résultats en vue de la synthèse finale .

Le tableau V reprend les résultats des tableaux I,II,III, en les classant selon la même optique clinique. On y trouvera d'une part les résultats obtenus chez tous les malades que nous avons soumis au test, y compris ceux chez lesquels un autre élément que l'évolution du cancer peut troubler le métabolisme de l'acide folique, d'autre part les résultats obtenus dans les cas où aucun autre facteur que le processus néoplasique ne semble intervenir .

Le tableau VI classe, selon le type anatomique du cancer, les observations des malades atteints d'affections évolutives. De même, nous avons noté l'ensemble des résultats puis mis à part les résultats obtenus chez les malades où le processus néoplasique semble intervenir seul dans le taux d'élimination urinaire de l'acide folique .

TABLEAU V :

Classification selon les données cliniques.

	Ier Groupe			2ème Groupe		
	Nb. total	Test +	Test -	Nb.total	Test +	Test -
Tableau I Pas de tumeur maligne	I6	0	I6	I6	0	I6
Tableau II Apparemment guéris	7	2	5	7	2	5
Tableau III						
Evolution locale	8	5	3	5	5	0
Evolution régionale	20	I2	8	5	4	I
Evolution générale	I4	I0	4	2	2	0

Le groupe I correspond à l'ensemble des malades (hormis ceux que nous avons éliminés)

Le groupe II correspond aux malades chez lesquels seul le processus néoplasique intervient dans le résultat du test.

Tableau VI : Tableau récapitulatif des observations de malades atteints de tumeurs malignes en évolution (Tableau III), en les classant selon le type anatomique.

Type anatomique de la tumeur	Ier Groupe			2ème Groupe		
	Nb. total	Test +	Test -	Nb.total	Test +	Test -
T. du col utérin	5	3	2	2	2	0
T. de la vulve	I	0	I	néant		
T. vaginale	I	0	I	I	0	I
T. du sein	I3	9	4	2	2	0
T. cutanée	4	I	3	néant		
T. de l'oro pharynx	7	5	2	2	2	0
T. du sigmoïde	I	I	0	I	I	0
T. abdominale (fibrosarc.)	I	I	0	néant		
T.du M.I.(mélanoblast.)	I	0	I	néant		
T. du poumon	5	4	I	3	3	0
T. pleurale	I	I	0	I	I	0
Maladie de Paltauf	2	2	0	néant		

Le groupe I correspond à l'ensemble des malades (hormis ceux que nous avons éliminés)

Le groupe II correspond aux malades chez lesquels seul le processus néoplasique intervient dans le résultat du test.

De l'examen des résultats groupés dans le tableau V, il ressort les points suivants :
- Chez 16 malades atteints d'affection autre qu'une affection néoplasique (tumeur bénigne, tuberculose pulmonaire, pneumopathie aigüe) nous obtenons 16 tests négatifs . Chez tous ces sujets, l'élimination urinaire d'acide folique est donc normale.

-Chez 7 malades cancéreux traités, sans lésion évolutive au moment du test, nous obtenons 5 tests négatifs et 2 tests positifs.

-Chez 5 sujets, sans récidive depuis plus de quatre ans, on observe 3 tests négatifs et 2 tests positifs. L' un des deux malades dont le test est positif (observation 36) ne présentait pas de récidive de sa tumeur du sinus piriforme traitée il y a 4 ans par radiothérapie, on notait seulement après le test, un état général médiocre.
La seconde malade (observation 34) dont le test est positif, ne présentait pas de récidive 10 ans après une tumeur du sein traitée chirurgicalement; on peut signaler qu'elle se plaignait au moment du test de signes fonctionnels de la série basedowienne, mais les examens de laboratoire étaient normaux.
-Chez 2 malades (Observations 32 et 33) sans récidive depuis plus d'un an, le test est négatif.

Si l'on envisage le cas des malades cancéreux atteints d'affections évolutives au moment du test,
-lorsque l'affection évolue localement, si aucun élément autre que le processus néoplasique n'influe sur le résultat du test,
sur 5 malades soumis au test, 5 ont un test positif.
Si nous considérons tous les malades présentant une affection néoplasique à évolution locale sans tenir compte des facteurs, notés dans le tableau IV, qui ont pu fausser les résultats du test,
sur 8 malades, 5 ont un test positif, 3 un test négatif.
-Chez des malades présentant une affection néoplasique à évolution régionale, si aucun élément autre que le processus néoplasique n'influe sur le résultat du test,
sur 5 malades soumis au test, 4 ont un test positif, 1 a un test négatif.
Si nous considérons tous les malades atteints d'une affection néoplasique à évolution régionale, sans tenir compte des facteurs qui ont pu fausser le résultat du test,
sur 20 malades soumis au test, 12 ont un test positif, 8 ont un test négatif.
-Chez des malades présentant une affection néoplasique à évolution générale, si aucun élément autre que le processus cancéreux n'influe sur le résultat du test
sur 2 malades soumis au test, nous obtenons 2 tests positifs
Si nous considérons tous les malades atteints d'une affection néoplasique à évolution générale, sans tenir compte des facteurs qui ont pu fausser le résultat du test
sur 14 malades soumis au test, 10 ont un test positif, 4 ont un test négatif .

En considérant le tableau VI, où les tumeurs sont classées d'après leur topographie, il nous est difficile de tirer des conclusions, en raison du petit nombre d'observations que nous présentons pour chaque type anatomique de tumeur.

++++++++++

Si l'étude de 89 sujets, non cancéreux et cancéreux à différents stades, soumis au test d'élimination urinaire de l'acide folique après absorption d'une surcharge, ne nous permet pas de tirer des conclusions absolues en raison du petit nombre de cas examinés, elle peut cependant nous amener à dégager certains éléments .

- Il nous faut tout d'abord rappeler que nous n'avons pas soumis au test des sujets présentant des troubles digestifs ou des troubles rénaux (sauf 1 cas observation 89). Nous voudrions également souligner que la validité du test est fonction de certains problèmes de technique (récolte de la diurèse de vingt quatre heures dans sa totalité, soins apportés à la conservation des urines) ainsi que de problèmes thérapeutiques (les traitements par les extraits de foie, l'acide ascorbique, la pénicilline faussant les résultats du test, pour les thérapeutiques spécifiques du cancer, le problème sera étudié plus loin)

- Il nous faut également noter que nous avons éliminé de la discussion 9 malades non cancéreux dont 2 recevaient un traitement par la pénicilline, 3 cachectiques, 1 présentant une tendance macrocytaire des érythroblastes, 1 à la diurèse suspecte, 1 présentant un épanchement pleural et 1 ictérique, ces deux derniers sujets ayant eu deux tests aux résultats discordants.

Ont été également éliminés de la discussion 5 sujets dont le diagnostic était en suspens.

De plus ont été éliminés 10 sujets cancéreux dont un sans lésion évolutive était dans un état de cachexie extrême, un présentant une ascite, quatre un épanchement pleural, trois traités peu avant le test par des médications anti-foliques, un présentant une néphropathie . Chez tous ces malades, le résultat du test pouvait, comme nous l'avons montré, paraitre douteux. Dans des études ultérieures de tels malades ne devraient pas être soumis au test .

- Si l'on envisage les 65 sujets restant, en reprenant la classification clinique du tableau V, on peut observer les points suivants :

-Les 16 malades qui présentaient une affection autre qu'une affection néoplasique ont tous un test négatif, cela aussi bien pour des tuberculeux pulmonaires que pour les malades atteints d'une pneumopathie aigüe, ou pour les sujets présentant une tumeur bénigne .

Cette donnée suggère, en cela nous rejoignons les conclusions de R.H. Girdwood (26), qu'un test négatif est un argument contre un diagnostic de néoplasme.

- Si nous considérons les 7 malades qui ont été traités pour une affection néoplasique et qui ne présentaient pas cliniquement de récidive au moment du test, depuis au moins un an, nous obtenons 5 tests négatifs et 2 tests positifs. Dans des études ultérieures portant sur cette catégorie de sujets, à savoir des malades traités ne présentant pas de récidive, il serait intéressant de rechercher une concordance que nous retrouvons ici dans 5 cas sur 7, entre les données de la clinique et les résultats du test d'élimination urinaire de l'acide

folique.Ainsi pourraient être soumis au test des sujets apparemment "guéris" , et étudiées les modifications éventuelles des résultats du test en cas de récidive .

En ce qui concerne les sujets atteints d'une affection néoplasique évolutive, si nous ne tenons pas compte des restrictions que peuvent susciter, d'une part l'application de certaines thérapeutiques (chimiothérapie, hormonothérapie, agents physiques), d'autre part certains éléments de l'état clinique (oedème localisé, perturbation des fonctions hépatiques),
sur 42 malades soumis au test, 27 ont un test positif, 15 un test négatif, soit 15 réponses discordantes.
Par contre,si nous neprenons en considération que les sujets chez lesquels il semble qu'aucun facteur autre que le processus néoplasique n'intervient dans le résultat du test,
sur 12 sujets soumis au test, on note II réponses positives et 1 réponse négative.
soit 1 réponse discordante.
On peut alors se demander, comme nous l'avons déjà fait en étudiant le tableau IV, si certaines des réponses discordantes que nous avons notées dans le groupe des 42 malades chez lesquels certains facteurs pouvaient troubler les résultats du test, ne seraient pas à rattacher à l'existence de ces facteurs.
Dans cette hypothèse,seraient à soumettre au test d'élimination urinaire de l'acide folique, un grand nombre de sujets chez lesquels le résultat du test ne pourrait être faussé ni par certaines composantes de l' état clinique, ni par l'application de certaines thérapeutiques. En effet, dans la mesure où ce test pourra être envisagé parmi les éléments d'un diagnostic différentiel précoce entre, par exemple, tuberculose pulmonaire et néoplasme pulmonaire comme l'ont souligné Haener et Coll (31), il ne pourra l'être que si le test, après des études plus approfondies, se révèle être positif chez la majorité des sujets cancéreux chez qui seul le néoplasme intervient dans le résultat .
Cependant , si l'on abandonne l'optique diagnostique pour envisager le pronostic, il serait intéressant de soumettre au test des sujets cancéreux, sous réserve d'un état clinique ne pouvant perturber les résultats, avant et après le traitement, et de suivre les taux d'élimination urinaire d'acide folique après administration de la surcharge, en les analysant par rapport aux résultats cliniques du traitement .

C'est alors, après des études plus approfondies, que ce test pourrait se révéler être un élément valable
- apportant au clinicien une aide pour un diagnostic différentiel précoce entre affection cancéreuse et non cancéreuse.
- lui fournissant un argument pronostique chez des sujets en cours de traitement ou chez des sujets présumés "guéris".
Ainsi ce test, tout d'abord subordonné à la clinique, pourrait, si son intérêt se confirme, permettre de prévoir l'évolution clinique .

C O N C L U S I O N S

De l'étude chez 65 sujets, d'un test d'élimination urinaire de l'acide folique, après administration d'une surcharge par voie orale, en vue de rechercher dans quelles conditions ce test pourrait intervenir dans le diagnostic et le pronostic des affections néoplasiques, nous pouvons tirer quelques conclusions qui demanderaient cependant à être étayées par une statistique plus large:

- chez des malades non cancéreux l'élimination urinaire de l'acide folique est normale dans 16 cas sur 16.

- si l'on élimine soigneusement les facteurs qui peuvent fausser les résultats du test, les sujets cancéreux ont un taux d'élimination urinaire de l'acide folique abaissé dans II cas sur 12. Dans ces conditions, ce test pourrait se révéler d'un grand intérêt dans le diagnostic différentiel précoce des affections cancéreuses et non cancéreuses, surtout en pathologie pulmonaire.

-chez des sujets paraissant "guéris" de leur néoplasme, l'élimination est normale dans 5 cas sur 7. L'étude d'un plus grand nombre d'observations est indispensable pour chercher à déterminer si à une "guérison" apparente correspond un taux d'élimination normal de l'acide folique.

- si nous considérons le groupe des sujets cancéreux en cours de traitement ou traités récemment, nous observons une répartition sensiblement égale des résultats (II taux d'élimination normaux et 9 taux abaissés). Ce fait nous amène à penser que le test ne doit être entrepris pour la première fois chez des malades en cours de traitement, et que d'autre part il serait intéressant de pratiquer le test avant et après le traitement pour confronter les variations éventuelles du taux d'élimination de l'acide folique avec les variations cliniques.

Ainsi, une statistique plus étendue permettrait peut-être, si nos premiers résultats se confirmaient, d'attribuer à ce test une valeur dans le diagnostic différentiel et dans le pronostic des affections néoplasiques.

Le Président de la Thèse :

Marcel DARGENT.

VU et permis d'imprimer
LYON le 8 Oct.1962

Le Recteur,Président du
Conseil de l'Université

P.LOUIS

VU, le Doyen :
H. HERMANN

B I B L I O G R A P H I E

1- Arnstein H.R.V. and Neuberger A. Biochem.J. 1953,55,259, cité par Fruton J.S.

2- Aschenazi-Lelen : Etudes sur la Nutrition. 1953

3- Bachi.C.,G.C.Coscia, M.Rossi : Studio sul métabolismo dell' acido folico nel morbo di Hodgkin e nelle néoplasie maligne. Minerva Médica,1959,50, 2349-51

4- Bethell F.H, M.C.Meyers, G.A.Andrews, A.Arbor, M.E.Swendseid,O.D.Bird and R.A.Brown : Métabolic function of pteroïl glutamic acid and its hexaglutamyl conjugate : Hematologic and urinary excretions studies on patients with macrocytic anemia. J.Lab; Clin.Med, 1947, 32, 3.

5- Biesele J.J, Action of certain antimetabolites as mitotic poisons, in Fundamental aspects of normal and malignant growth. 1960.

6- Bleiler R.E., D.Johnson and H.T. Parsons : Métabolism of folic acid and citrovorum factor by Human subjects. The journal of Nutrition 1955, 56, 163.

7- Chanarin I,B.B.Anderson and D.L.Mollin :The absorption of folic acid British Journal of Hematology, 1958, 4, 156.

8- Chanarin I, D.L.MOllin, B.B.Anderson : The clearance from the plasma of folic acid injected intraveinously in normal subjects and patients with megaloblastic anaémia. British Journal of Haematology 1958,4,435

9- Chanarin I, B.M.Mac Gibbon, W.J.O'Sullivan, D.L.Mollin : Folic acid defiency in pregnancy. Lancet, 1959, 2, 634

10- Chanarin I, J.V.Dacie, and D.L.Mollin : Folic acid defiency in haemolytic anaemia. British Journal of Haemotology,1959,5,245

11- Chanarin I,Mollin D.L.and B.B.Anderson : Folic acid defiency and the megaloblastic anaemia. Proc Roy.Soc.Med, 1958,51,757.

12- Charton A.et G.Lesbouyries : Nutrition des mammifères domestiques, 1957.

13- Clark S.Jr : Oral folic acid tolerance test in normal human subjects and patients with pernicious anaemia . Proc.SOC.exp.bio.N.Y.1953, 82,25 .

14- Clercq de M : les antagonistes de l'acide folique en chimiothérapie anticancéreuse. Biologie médicale, 1956,45, N°6,1561.

15- Condit P.T.and D.Grob : Studies on the folic acid vitamin : Observations on the metabolism of folic acid in Man and on the effect of aminopterin. Cancer 1958,II,525.

16- Delarue J.: Le problème biologique du cancer.

17- Delaunay A.: Les facteurs de la croissance cellulaire in vitro,dans "Les facteurs de la croissance cellulaire. Activation et inhibition"

18- Denko C.W., W.E.Grundy, J.W.Porter, G.H.Berryman, T.E.Friedmann and J.B.Youmann : The excretion of B.complex vitamins in the urine and feces of seven normal adults. Arch.Biochem,1946,10,33.

19- Denko C.W.,W.E.Grundy,N.CWheeler,C.R.Henderson,G.H. Berryman, T.E. Friedmann and J.B.Youmann : The excretion of B complex votamins by normal adults on a restricted intake. Arch.Biochem,1946,II,109.

20- Dietrich L.S.,W.J.Monson;H.Gwoh and C.A.Elvehjein : Determination of folic acid and citrovorum factor in animal tissue : J.Biol.Chem 1952,194,549.
21- Elwyn D.and D.B.Sprinson.J.Biol Chem.1954,207,467,cité par J.S. Fruton.
22- Falks J.G. et al.,J.Biol.Chem;,1957,228,215,cité par J.S.Fruton
23- Fruton J.S. and S.Simmonds,General Biochemistry;1960.
24- Girdwood R.H. : The interrelationship of factors that influence megaloblastic anaemia.
25- Girdwood R.H.:Afolic excretion test in the investigation of intestinal malabsorption. Lancet,1953,2,53.
26- Girdwodd R.H.:Folic acid excretion studies in the investigation of malignant disease.Brit.Med.J.,1953,2,741.
27- Girdwood R.H. and I.W.Delamore : Observations on tests of folic acid absorption and clearance.Scot.Med.J. 1961,6,44.
28-Greenberg G.R.,J.Am.Chem.Soc.1954,76,1458,cité par J.S.Fruton
29- Guggenheim K., S.Halevy,H.Neumann and V.Usielli : The metabolism of pteroylglutamic acid by the rat.Biochem.J.1956,62,281.
30- Guggenheim K.,S.Halevy : Metabolism of pteroylglutamic acid and liver levels of nucleic acids. The Journal of Nutrition,1957,63,2
31- Haener E.und H.Ludes : Der perorale folsaürestoff-test und sein differential diagnostische bedeutung fur die klinik. Münchener Medizinische Wochenschrift, 1954,96, 14,477
15,582
16,784
32- Haener E. H.Ludes und R.Lozano : Der perorale folsaürestoff test bei der leukämie und beim Morbus Hodgkin. M.M.W. 1956,14,500
33- Halevy S.,A.Eisen and K.Guggenheim : Effect of hepatotoxic agents on metabolism of pteroylglutamic and on liver levels of nucleic acids in rats. The bulletin of research concil of Israël,1958,7 N°3,175 .
34- Halevy S. and K.Guggenheim : Metabolism of ptéroylglutamic acid liver nucleic acid levels in certain vitamins deficiences . J.Nutrit. 1958,65,77.
35- Johnson B.C.,T.S.Hamilton,HH.Mitchell : The excretion of folic acid through the skin and in the urine of normal individuals : J.Biol.Chem.,1945,159,425.
36- Jukes T.H,A.L.Franklin,E.L.R.Stokstad ans J.W.Boehne : The urinary excretion of pteroylglutamic acid and certain related compounds J.Lab.Clin.Med.,1947,32,1350.
37- Kalachnikova V.P.: Modifications du metabolisme de l'acide folique par radiation extérieure dans les conditions de différents régimes alimentaires. "Questions de Nutrition " Medgiz Moscou 1960, 29,N°4,48.
38- Karlin R.,Ann.Nutrit.Alim.1958,12,115.
39- Karlin R. Communication personnelle non publiée : Recherche sur un test à l'acide folique dans les affedtions malignes. 1958
40- Karlin R.Sur la valeur du test d'élimination urinaire de l'acide folique dans le diagnostic des affections malignes.1962 a paraitre
41- Knowles J.P.,J.Prankerd and R.G.Westall : Folic acid requirements in man .Proc.Physiol.Soc.J.Physiol.1961;157,24.
42- Luhby A.L.;J.M.Cooperman and D.N.Teller : Urinary excretion of formiminoglutamic acid.Application in diagnostic of folic acid deficiency . The Am.J.of Nutrition,7,397.
43- Little P.A.,J.J.Olesson and Y.Subbarow : The effect of nutrition on the tumor reponse in Rous chicken sarcoma. J.Lab and Clin.Med, 1948,33,1139

44- Mehta R., D.A.Vaughan,S.R.Wagle,K.D.Barbee,S.P.Mistry and B.C. Johnson : Rôle of folic acid and energy intake in nucleic and synthésis. J.Biol.Chem., 1959,234,n°3,625.
45- Mitchell H.,R.William : J.Amer.Chem.Soc.,1944,66,761
46- Moore P.R.,A.Lepp,T.D.Lucrey,C.A.Elvehjem and E.B.Hart : Storage , retention and distribution of folic acid in the chick . Proc.SOc.Experiment. Biol., 1947, 64,316.
47- Noronha J.M. and A.Sreenivasan : Metabolism of folic acid in folic acid and biotin deficient rat. PROC.Soc.Exp.Biol.Med., 1959,101,803
48- Oberling C. : Les facteurs de la croissance cancéreuse, dans "Les facteurs de la croissance cellulaire. Activation et inhibition"
49- Register U.D., and P.H.Sarett : Urinary excretion of vitamin B 12, folic acid and citrovorum factor in human subjects on various diets. Proc.Soc.Exp.Biol.Med.1951,77,837
50- Schlenk F. : The nucleic acids (cité par Biesele) 1955
51- Schwartz M.A. and J.N.Williams : A study of the relation between folic acid and tissue ascorbic acid.J.Biol.Chem. 1952,194,711.
52- Steinkamp R.,C.F.Shukers,J.R.Totter and P.L.Day : Urinary excretion of orally administered pteroylglutamic acid. Proc.Soc.Exp.Biol., N.Y.,1947,63,556.
53- Stokes J.L.,J.Bact.,1944;48,201.(Cité par M.Clercq)
54- Swendseid M.E.,D.Orxon Bird,R.A.Brown,F.H.Bethell,A.Arbor : Metabolic function of pteroylglutamic acid and its hexaglutamyl conjugate. Urinary excretion studies on normal persons. Effect of a conjugate inhibitor . J.Lab and Clin. Med.1947,32,23.
55- Swendseid M.E., Swanson A.L., M.C. Meyers and F.H.Bethell : The nutritional status of folic acid in persons with leukemia and its possible relation to effects of aminopterin therapy . Blood,1952,7,307
56- Tannenbaum A.: Nutrition and cancer,in "The physiopathology of cancer"
57- Teply L;S. et Elvehjem C.A. J.Biol.Chem. 1945, 157, 303.
58- Thiers H. : Les vitamines.
59- Thomas J.A.(sous la direction de) : Les facteurs de la croissance cellulaire . Activation et inhibition
60- Toennies G.,H.J.Frank, D.L.Gallant : Teneur en acide folique du sang de sujets normaux, de malades atteints de cancer et malades non cancéreux. Quelques observations sur les animaux.
61- Totter J.R., E.Vokin,C.E.Carter : Abstracts of paper 118th. Meeting Am.Chem.Soc. 1950 (cité par M.de Clerk)
62- Totter J.R. et al; J.Am.Chem.Soc.,1954,76,2196,cité par Fruton .
63- Trufanova A.V. : Action physiologique de l'acide folique et son métabolisme en rapport avec la composition du régime alimentaire. "Questions d'alimentation" 1957, 16, 6. U.R.S.S.
64- Welch A.D.: New developments in the study of folic acid . Trans.Ass.Amer.Physicians. 1950,46,147.
65- Wolff R. Données récentes sur la vitamine B 12. Exposés annuels de biochimie médicale. 1952, 14, 95.

:=:=:=:=:=:=:=:=:=:=:=:=:=:=